




## TRATAMENTO DO TREMOR ESSENCIAL: EVIDÊNCIAS RECENTES E DESAFIOS CLÍNICOS

## TREATMENT OF ESSENTIAL TREMOR: RECENT EVIDENCE AND CLINICAL CHALLENGES

## TRATAMIENTO DEL TEMBLOR ESENCIAL: EVIDENCIA RECIENTE Y DESAFÍOS CLÍNICOS

 <https://doi.org/10.56238/levv16n52-078>

Data de submissão: 29/08/2025

Data de publicação: 29/09/2025

**Ryan Rafael Barros de Macedo**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

**Emerson Márcio Gusmão**

Bacharel em Medicina Veterinária

Instituição: Faculdades Integradas do Norte de Minas (FUNORTE)

**Lucas Alves Alcântara**

Bacharel em Medicina

Instituição: Universidade Federal Fluminense (UFF)

**Gênesis Ribeiro Leite**

Tecnólogo em Radiologia

Instituição: Hospital de Urgência de Teresina Dr. Zenon Rocha (HUT/FMS)

**Danyelle Nóia de Oliveira**

Bacharel em Medicina

Instituição: Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR)

**Iury Inácio Rufino**

Bacharel em Medicina

Instituição: Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR)

### RESUMO

O Tremor Essencial (TE) é o distúrbio de movimento mais comum, caracterizado por um tremor postural e cinético que pode causar incapacidade funcional significativa. Sua fisiopatologia está ligada a uma disfunção no circuito cerebelo-tálamo-cortical. Esta revisão narrativa, baseada em uma busca na base de dados PubMed, sintetiza as evidências atuais sobre o diagnóstico e as abordagens terapêuticas do TE. O diagnóstico permanece clínico, mas a neuroimagem avançada, como o DaTscan e a ressonância magnética funcional e estrutural, desempenha um papel crucial no diagnóstico diferencial e na compreensão dos mecanismos da doença. O tratamento é escalonado: a terapia farmacológica de primeira linha com propranolol e primidona oferece alívio sintomático para 50-70% dos pacientes, mas muitos descontinuem o tratamento por falta de eficácia ou efeitos adversos. Para

casos refratários, intervenções cirúrgicas como a Estimulação Cerebral Profunda (DBS) e o Ultrassom Focalizado Guiado por Ressonância Magnética (MRgFUS) são altamente eficazes. Terapias não invasivas, como a estimulação nervosa periférica, representam uma fronteira emergente. O manejo do TE exige uma abordagem personalizada, considerando a gravidade dos sintomas e o perfil do paciente para selecionar a melhor estratégia terapêutica.

**Palavras-chave:** Tremor Essencial. Tratamento Farmacológico. Neuromodulação. Estimulação Cerebral Profunda. Ultrassom Focalizado.

## ABSTRACT

Essential Tremor (ET) is the most common movement disorder, characterized by postural and kinetic tremor that can cause significant functional disability. Its pathophysiology is linked to dysfunction in the cerebello-thalamo-cortical circuit. This narrative review, based on a PubMed database search, summarizes the current evidence on the diagnosis and therapeutic approaches for ET. The diagnosis remains clinical, but advanced neuroimaging, such as DaTscan and functional and structural magnetic resonance imaging, plays a crucial role in the differential diagnosis and in understanding the mechanisms of the disease. Treatment is stepwise: first-line pharmacological therapy with propranolol and primidone offers symptomatic relief for 50–70% of patients, but many discontinue treatment due to lack of efficacy or adverse effects. For refractory cases, surgical interventions such as Deep Brain Stimulation (DBS) and Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound (MRgFUS) are highly effective. Non-invasive therapies, such as peripheral nerve stimulation, represent an emerging frontier. The management of ET requires a personalized approach, considering the severity of symptoms and the patient's profile to select the best therapeutic strategy.

**Keywords:** Essential Tremor. Pharmacological Treatment. Neuromodulation. Deep Brain Stimulation. Focused Ultrasound.

## RESUMEN

El temblor esencial (TE) es el trastorno del movimiento más común, caracterizado por temblor postural y cinético que puede causar discapacidad funcional significativa. Su fisiopatología está relacionada con la disfunción del circuito cerebello-tálamo-cortical. Esta revisión narrativa, basada en una búsqueda en la base de datos PubMed, resume la evidencia actual sobre el diagnóstico y los enfoques terapéuticos para el TE. El diagnóstico sigue siendo clínico, pero las técnicas de neuroimagen avanzadas, como DaTscan y la resonancia magnética funcional y estructural, desempeñan un papel crucial en el diagnóstico diferencial y en la comprensión de los mecanismos de la enfermedad. El tratamiento es escalonado: la terapia farmacológica de primera línea con propranolol y primidona ofrece alivio sintomático en el 50-70% de los pacientes, pero muchos interrumpen el tratamiento debido a la falta de eficacia o a los efectos adversos. En los casos refractarios, las intervenciones quirúrgicas como la estimulación cerebral profunda (ECP) y la ecografía focalizada guiada por resonancia magnética (MRgFUS) son altamente efectivas. Las terapias no invasivas, como la estimulación nerviosa periférica, representan una nueva frontera. El manejo del TE requiere un enfoque personalizado, considerando la gravedad de los síntomas y el perfil del paciente para seleccionar la mejor estrategia terapéutica.

**Palabras clave:** Temblor Esencial. Tratamiento Farmacológico. Neuromodulación. Estimulación Cerebral Profunda. Ultrasonido Focalizado.

## 1 INTRODUÇÃO

O tremor essencial (TE) é o distúrbio do movimento mais comum em todo o mundo, com uma prevalência que aumenta significativamente com a idade, afetando até 5% dos indivíduos com mais de 65 anos (Jaqua et al., 2021; Madari e Ondo, 2024). A condição é caracterizada por um tremor postural e cinético, que afeta predominantemente os membros superiores de forma bilateral, mas que também pode envolver a cabeça, a voz e, mais raramente, os membros inferiores (Madari e Ondo, 2024). Embora historicamente considerado uma condição benigna, o TE pode causar incapacidade funcional substancial, interferindo em atividades diárias como escrever, comer e beber, além de levar a constrangimento social e comprometimento psicossocial (Jaqua et al., 2021; Kim et al., 2023).

A fisiopatologia do TE é complexa e não totalmente elucidada, mas evidências robustas apontam para uma disfunção do circuito cerebelo-tálamo-cortical (PIETRACUPA et al., 2021; KREMER et al., 2021). Estudos de neuroimagem funcional e estrutural, bem como análises post-mortem, implicam o cerebelo como um centro nevrálgico da desordem (OKELBERRY; LYONS; PAHWA, 2024; HAUBENBERGER; HALLETT, 2018). Uma das hipóteses mais proeminentes é a hipótese GABAérgica, que postula que uma neurotransmissão insuficiente do ácido gama-aminobutírico (GABA) no núcleo dentado do cerebelo leva à desinibição dos núcleos cerebelares profundos, resultando na ativação rítmica da rede oscilatória (OKELBERRY; LYONS; PAHWA, 2024). Esta disfunção de rede não apenas gera o tremor, mas também está associada aos múltiplos sintomas não motores da doença, reforçando a visão do TE como uma síndrome neurológica heterogênea e não apenas um distúrbio de movimento monossintomático (PIETRACUPA et al., 2021; OKELBERRY; LYONS; PAHWA, 2024).

O manejo do TE é multifacetado e visa aliviar os sintomas para melhorar a qualidade de vida. A abordagem terapêutica é escalonada, iniciando-se com tratamentos farmacológicos, sendo o propranolol e a primidona os agentes de primeira linha (Kim et al., 2023). Para pacientes cujos sintomas não são adequadamente controlados com medicação ou que apresentam efeitos adversos intoleráveis, existem opções não farmacológicas e intervenções cirúrgicas avançadas (Siu et al., 2024). Nos últimos anos, técnicas como a estimulação cerebral profunda (DBS) e o ultrassom focalizado guiado por ressonância magnética (MRgFUS) emergiram como tratamentos altamente eficazes para casos refratários (Iannella et al., 2023).

Esta revisão pretende sintetizar as evidências científicas atuais e os avanços no uso de neuroimagem para diagnóstico e compreensão fisiopatológica do tremor essencial, abordando as terapias baseadas em evidências, desde as farmacológicas até as mais recentes modalidades de neuromodulação e terapias digitais, bem como os desafios clínicos que persistem no manejo desta condição.

## 2 METODOLOGIA

Este artigo foi concebido como uma revisão narrativa da literatura, com o objetivo de consolidar e analisar as evidências científicas recentes e os desafios clínicos relacionados ao tratamento do tremor essencial. A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, utilizando-se os descritores "Essential Tremor", "Diagnosis" e "Treatment", em conformidade com o vocabulário do Medical Subject Headings (MeSH). A pesquisa foi otimizada pela combinação dos termos com os operadores booleanos AND e OR. Os critérios de inclusão priorizaram revisões sistemáticas, meta-análises e artigos de revisão que abordassem as modalidades de tratamento farmacológico, não farmacológico e cirúrgico para o TE. Foram excluídos estudos focados em outras formas de tremor ou que não apresentassem uma síntese da prática clínica atual. A seleção dos artigos foi conduzida em duas etapas: avaliação inicial de títulos e resumos, seguida pela análise completa dos textos selecionados. As informações foram extraídas e organizadas de forma a apresentar uma visão coesa das estratégias terapêuticas disponíveis.

## 3 RESULTADOS

O tratamento do tremor essencial é indicado quando os sintomas causam incapacidade funcional ou impacto psicossocial. As abordagens terapêuticas são estratificadas, variando desde opções farmacológicas e não farmacológicas até procedimentos cirúrgicos para casos refratários.

### 3.1 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do TE é primariamente clínico, baseado na história e no exame neurológico (Jaqua et al., 2021). Os critérios diagnósticos incluem a presença de um tremor de ação bilateral (postural ou cinético) nos membros superiores, com duração de pelo menos três anos (Jaqua et al., 2021; Madari e Ondo, 2024). Pode haver tremor associado na cabeça ou na voz, mas não deve haver outros sinais neurológicos, como parkinsonismo, ataxia ou distonia, que sugeririam um diagnóstico alternativo (Madari e Ondo, 2024). Uma história familiar de tremor é comum, ocorrendo em até 60% dos pacientes (Madari e Ondo, 2024).

### 3.2 NEUROIMAGEM: DIAGNÓSTICO E BIOMARCADORES

Atualmente, o papel da neuroimagem na avaliação clínica de rotina do Tremor Essencial (TE) é considerado limitado, e o diagnóstico permanece fundamentalmente clínico (OKELBERRY; LYONS; PAHWA, 2024; HAUBENBERGER; HALLETT, 2018; LEITE, [s.d.]). Contudo, em casos com apresentações atípicas, início agudo, deterioração em degraus ou sintomas cognitivos e psiquiátricos associados, a imagem cerebral torna-se uma ferramenta valiosa (OKELBERRY; LYONS; PAHWA, 2024). A Tomografia Computadorizada (TC) de crânio tem um papel restrito, sendo utilizada

principalmente para excluir etiologias alternativas grosseiras, como tumores ou hemorragias, em casos de início agudo ou atípico do tremor (OKELBERRY; LYONS; PAHWA, 2024). A Ressonância Magnética (RM) cerebral é mais útil neste contexto, pois pode avaliar com maior sensibilidade outras causas de tremor, como acidente vascular cerebral, doença de Wilson, síndrome do tremor-ataxia associada ao X frágil (FXTAS), calcificações cerebrais familiares primárias, ataxia espinocerebelar ou distúrbios de neurodegeneração com acúmulo de ferro cerebral (NBIA) (OKELBERRY; LYONS; PAHWA, 2024).

Complementarmente, a imagem molecular e a medicina nuclear desempenham um papel crucial no diagnóstico diferencial, especialmente em casos desafiadores onde há sobreposição de características clínicas de TE e síndromes parkinsonianas (OKELBERRY; LYONS; PAHWA, 2024; KREMER et al., 2021). A ferramenta mais consolidada para esta finalidade é a cintilografia com transportador de dopamina, ou DaTscan (SPECT com Ioflupano-<sup>123</sup>I) (OKELBERRY; LYONS; PAHWA, 2024). Esta técnica de imagem avalia a integridade dos neurônios dopaminérgicos pré-sinápticos no estriado (KREMER et al., 2021; NATIONAL IMAGING ASSOCIATES, 2023). Em pacientes com TE, o resultado do DaTscan é tipicamente normal, enquanto em síndromes parkinsonianas pré-sinápticas (como a Doença de Parkinson), observa-se uma diminuição da captação do radiotraçador (HAUBENBERGER; HALLETT, 2018). O DaTscan é recomendado para diferenciar TE de síndromes parkinsonianas, especialmente em casos precoces ou inconclusivos, e possui uma sensibilidade de quase 100% na detecção de déficits dopaminérgicos (KREMER et al., 2021). Outras modalidades de medicina nuclear, como a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET), embora mais utilizadas em pesquisa, corroboram a hipótese de envolvimento cerebelar no TE ao demonstrar hipermetabolismo no cerebelo em repouso, que diminui com a administração de etanol (HAUBENBERGER; HALLETT, 2018).

A Ressonância Magnética (RM) estrutural convencional, além de sua função na exclusão de causas secundárias, permite a investigação de alterações sutis na substância cinzenta (GM) e branca (WM) (PIETRACUPA et al., 2022). Estudos utilizando morfometria baseada em voxel (VBM) ou em superfície (SBM) têm relatado de forma consistente alterações na substância cinzenta do cerebelo em pacientes com TE (PIETRACUPA et al., 2022). Notavelmente, uma redução no volume do vérmis cerebelar foi associada a pacientes que apresentam tremor cefálico (PIETRACUPA et al., 2022). Recentemente, um algoritmo de inteligência artificial aplicado à volumetria por RM identificou volumes reduzidos no núcleo caudado e no tálamo em pacientes com TE, sugerindo que a atrofia talâmica pode ser um biomarcador de imagem útil (OKELBERRY; LYONS; PAHWA, 2024). Contudo, alguns estudos não encontraram alterações significativas na substância cinzenta, o que pode refletir a heterogeneidade clínica e patológica do TE (PIETRACUPA et al., 2022).

As alterações na microestrutura da substância branca, avaliadas pela RM de tensor de difusão (DTI), parecem ser achados mais consistentes (PIETRACUPA et al., 2022). Diversos estudos relataram danos em múltiplos tratos de substância branca, incluindo os pedúnculos cerebelares, o corpo caloso, os tratos cortico-espinhais e feixes associativos como os fascículos longitudinal superior e inferior (PIETRACUPA et al., 2022). De forma importante, essas anormalidades microestruturais não se correlacionam apenas com a gravidade do tremor, mas também com o perfil cognitivo e sintomas psiquiátricos, como depressão e ansiedade, fornecendo uma base estrutural para as manifestações não motoras do TE (PIETRACUPA et al., 2022). A RM funcional (fMRI), tanto em repouso quanto durante tarefas, tem sido fundamental para confirmar a disfunção da rede cerebelo-tálamo-cortical (PIETRACUPA et al., 2022). Estudos demonstram consistentemente alterações na conectividade funcional entre o cerebelo e áreas corticais motoras, como o córtex motor primário e a área motora suplementar (PIETRACUPA et al., 2022). Além disso, foram identificadas anormalidades em redes não motoras, como a rede de modo padrão (default mode network) e a rede frontoparietal, que se correlacionam com o desempenho cognitivo dos pacientes (PIETRACUPA et al., 2022). A espectroscopia por RM (MRS) complementa estes achados, ao revelar uma diminuição dos níveis de N-acetilaspartato (NAA) no cerebelo, um marcador de disfunção ou perda neuronal (HAUBENBERGER; HALLETT, 2018).

Técnicas de imagem de ponta, como a RM de 7 Tesla (7T) e o Mapeamento de Suscetibilidade Quantitativa (QSM), oferecem resolução espacial e sensibilidade sem precedentes, com aplicações clínicas e de pesquisa emergentes (YEDAVALLI et al., 2021). A RM de 7T proporciona uma visualização aprimorada de estruturas cinzentas profundas, permitindo a delineação direta de pequenos núcleos subtalâmicos, como o núcleo ventral intermédio do tálamo (VIM), que é um alvo crucial para terapias como a DBS e a MRgFUS (YEDAVALLI et al., 2021). Sequências otimizadas, nessa intensidade de campo magnético, melhoram ainda mais o contraste intratalmico, facilitando a identificação precisa de alvos cirúrgicos (YEDAVALLI et al., 2021). O QSM, por sua vez, mapeia a susceptibilidade magnética dos tecidos e é altamente sensível ao ferro e à mielina (YEDAVALLI et al., 2021). Esta técnica pode aprimorar a diferenciação entre TE e Doença de Parkinson ao detectar o acúmulo de ferro na substância negra, característico da DP, permitindo uma melhor precisão diagnóstica (YEDAVALLI et al., 2021). Em conjunto, estas técnicas avançadas não só refinam o planejamento terapêutico, mas também aprofundam a compreensão fisiopatológica das doenças do movimento.

### 3.3 ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NO MANEJO DO TREMOR ESSENCIAL

O manejo do Tremor Essencial (TE) visa minimizar o impacto do tremor nas atividades diárias e melhorar a qualidade de vida do paciente (BECKTEPE et al., 2025). A abordagem terapêutica é



escalonada, iniciando com farmacoterapia e progredindo para reabilitação, neuromodulação não invasiva e, em casos refratários e incapacitantes, intervenções cirúrgicas.

### 3.4 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A farmacoterapia é a primeira linha de tratamento para o TE.

- Primeira Linha: Com nível de evidência A, o tratamento é baseado no uso de propranolol e primidona (ZESIEWICZ et al., 2011). O propranolol, um betabloqueador não seletivo, é o único medicamento aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o TE e pode reduzir a amplitude do tremor em até 55% (OKELBERRY; LYONS; PAHWA, 2024; HAUBENBERGER; HALLETT, 2018). A primidona, um anticonvulsivante, apresenta eficácia semelhante (HAUBENBERGER; HALLETT, 2018). Juntos, esses medicamentos são os mais eficazes, proporcionando melhora sintomática em 50% a 70% dos pacientes (Kim et al., 2023; Jaqua et al., 2021). Apesar da eficácia, cerca de 30% a 50% dos pacientes não respondem a esses medicamentos, e uma proporção significativa (aproximadamente 50%) os descontinua devido a efeitos adversos ou falta de benefício sustentado, evidenciando uma grande necessidade não atendida (ZESIEWICZ et al., 2011; BECKTEPE et al., 2025).
- Segunda Linha: Quando os agentes de primeira linha são ineficazes ou mal tolerados, as opções de segunda linha (nível de evidência B) incluem outros betabloqueadores (atenolol, sotalol), anticonvulsivantes como topiramato e gabapentina, e benzodiazepínicos como alprazolam e clonazepam (ZESIEWICZ et al., 2011; Kim et al., 2023; Madari e Ondo, 2024). O topiramato, embora eficaz, é frequentemente associado a efeitos colaterais cognitivos (HOPFNER; DEUSCHL, 2020).
- Outras Opções e Perspectivas Futuras: Injeções de toxina botulínica são uma opção eficaz para tremores focais, como o cefálico e o vocal, mas seu uso pode ser limitado pela fraqueza muscular induzida (Kim et al., 2023; LIAO; HONG; HUANG, 2022). Medicamentos como a mirtazapina também são utilizados em alguns casos (Kim et al., 2023). Novas classes de medicamentos estão em investigação, como os moduladores de canais de cálcio do tipo T (suvecaltamida e ulixacaltamida) e moduladores alostéricos positivos do receptor GABA-A (SAGE-324), que mostraram resultados promissores em ensaios de fase 2, embora com efeitos adversos como tontura e sonolência (OKELBERRY; LYONS; PAHWA, 2024).

### 3.5 TRATAMENTOS NÃO FARMACOLÓGICOS E NÃO INVASIVOS

- Reabilitação: A terapia ocupacional é fundamental para ensinar estratégias compensatórias e introduzir dispositivos adaptativos (por exemplo, talheres pesados, canetas com maior

diâmetro) que ajudam a minimizar o impacto do tremor nas atividades diárias (Siu et al., 2024). A fisioterapia pode ajudar a melhorar a força e a coordenação (Siu et al., 2024).

- Estimulação Nervosa Periférica: A Estimulação Transcutânea Aferente Padronizada (TAPS) é uma abordagem que utiliza a estimulação elétrica dos nervos mediano e radial no punho para modular a atividade no circuito cerebelo-tálamo-cortical (OKELBERRY; LYONS; PAHWA, 2024). Dispositivos vestíveis, como o sistema Cala, usam acelerômetros para detectar o tremor e fornecer estimulação em circuito fechado, demonstrando em ensaios clínicos uma redução transitória na amplitude do tremor e melhora nas atividades da vida diária, com efeitos adversos mínimos (Siu et al., 2024; PAHWA et al., 2019; DAI et al., 2023). Outras tecnologias, como o Felix NeuroAI Wristband, estão em desenvolvimento (OKELBERRY; LYONS; PAHWA, 2024).
- Estimulação Magnética Transcraniana (TMS): A TMS é uma técnica não invasiva cujo uso para o TE é considerado investigacional (Iannella et al., 2023). Uma revisão sistemática recente concluiu que, apesar de alguns resultados positivos, ensaios duplo-cegos não mostraram superioridade em relação ao placebo, sugerindo um forte efeito placebo e eficácia limitada até o momento (BISHAY et al., 2024).

### 3.6 TRATAMENTO CIRÚRGICO E INTERVENCIONISTA

Para pacientes com tremor grave e refratário ao tratamento medicamentoso, as intervenções cirúrgicas são opções altamente eficazes.

- Estimulação Cerebral Profunda (DBS): Considerada o padrão-ouro cirúrgico, a DBS é uma terapia estabelecida, segura e eficaz (MUNHOZ et al., 2016; ZHANG et al., 2024). O procedimento consiste na implantação de eletrodos em alvos cerebrais específicos, conectados a um gerador de impulsos (CURY, 2023). O alvo tradicional é o núcleo ventral intermédio (VIM) do tálamo (Iannella et al., 2023; KREMER et al., 2021). Recentemente, a área subtalâmica posterior (PSA) e a zona incerta caudal (cZI) surgiram como alvos alternativos que podem oferecer controle superior do tremor (BARBE et al., 2018; KREMER et al., 2021). O procedimento é eficaz, reversível e ajustável, mas carrega os riscos de uma cirurgia intracraniana (Iannella et al., 2023). A abordagem bilateral, embora mais eficaz, acarreta um risco aumentado de efeitos adversos como disartria e instabilidade da marcha, cujo manejo envolve estratégias de programação avançadas (KREMER et al., 2021; MARTINEZ-NUNEZ et al., 2024). A perda de eficácia a longo prazo pode ocorrer devido à progressão da doença ou habituação (FASANO; HELMICH, 2019).
- Ultrassom Focalizado Guiado por Ressonância Magnética (MRgFUS): Esta técnica é uma alternativa minimamente invasiva e sem incisões (CURY, 2024). Utiliza ondas de ultrassom



para criar uma lesão térmica precisa (talamotomia) no VIM do tálamo, interrompendo o circuito do tremor (Iannella et al., 2023; HASHIDA et al., 2024). A MRgFUS unilateral demonstrou ser segura e eficaz, com melhora significativa e duradoura do tremor mantida por até cinco anos (COSGROVE et al., 2023; SHIRAMBA et al., 2025). A lesão é permanente e a técnica foi majoritariamente aprovada, a princípio, para tratamento unilateral (Iannella et al., 2023). Os efeitos adversos mais comuns, como parestesias e instabilidade da marcha, são geralmente transitórios (HASHIDA et al., 2024). Recentemente, a MRgFUS bilateral estadiada (com intervalo de pelo menos 9 meses) demonstrou ser segura e eficaz em coortes selecionadas (CAMPINS-ROMEY et al., 2025; MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ et al., 2021). Uma metanálise sugere uma possível diminuição do efeito do tratamento ao longo do tempo, o que necessita de mais investigação (SHIRAMBA et al., 2025).

#### 4 DISCUSSÃO

Apesar dos avanços, o tratamento do tremor essencial ainda enfrenta desafios significativos. A terapia farmacológica, embora seja o pilar do tratamento, apresenta limitações importantes (OKELBERRY; LYONS; PAHWA, 2024). Entre 30% e 50% dos pacientes não obtêm um benefício satisfatório com o propranolol ou a primidona, ou desenvolvem efeitos adversos que limitam seu uso, como fadiga e bradicardia com betabloqueadores, ou sedação e ataxia com a primidona (ZESIEWICZ et al., 2011; HAUBENBERGER; HALLETT, 2018). Dados do mundo real reforçam essa lacuna, com estudos mostrando que a maioria dos pacientes (72-75%) descontinua a primeira terapia dentro de 12 meses (BECKTEPE et al., 2025), e aproximadamente um terço descontinua devido a efeitos colaterais ou falta de eficácia (OKELBERRY; LYONS; PAHWA, 2024). Essa lacuna terapêutica evidencia a necessidade urgente de desenvolver novos agentes farmacológicos com mecanismos de ação inovadores e melhores perfis de tolerabilidade, como os moduladores de canais de cálcio do tipo T ou moduladores de receptores GABA-A, que estão atualmente em investigação (OKELBERRY; LYONS; PAHWA, 2024).

Para os pacientes com tremor refratário e incapacitante, as terapias intervencionistas revolucionaram o prognóstico (MUNHOZ et al., 2016). A DBS e a MRgFUS são opções altamente eficazes, mas com perfis distintos. A DBS oferece a vantagem da ajustabilidade, reversibilidade e a possibilidade de tratamento bilateral, mas é um procedimento invasivo com riscos cirúrgicos de hemorragia e infecção, além de complicações relacionadas ao hardware (KREMER et al., 2021; CURY, 2023). Em contrapartida, a MRgFUS é uma talamotomia não invasiva, com um perfil de segurança favorável, mas que resulta em uma lesão cerebral permanente e é predominantemente realizada de forma unilateral, o que pode não ser suficiente para todos os pacientes (HASHIDA et al., 2024; CURY, 2024). A escolha entre essas duas modalidades deve ser cuidadosamente individualizada, considerando

as comorbidades, a idade, as preferências do paciente e a necessidade de tratamento bilateral (MUNHOZ et al., 2016).

A comparação entre as modalidades cirúrgicas é complexa. Uma metanálise de rede classificou a DBS como a intervenção de maior eficácia relativa para o TE (ZHANG et al., 2024). Contudo, a vantagem da DBS para tratamento bilateral deve ser ponderada com o risco aumentado de efeitos adversos, notadamente disartria e distúrbios da marcha, que são mais frequentes em pacientes com estimulação bilateral (KREMER et al., 2021; MARTINEZ-NUNEZ et al., 2024). Por outro lado, a MRgFUS bilateral estadiada tem se mostrado uma opção segura e eficaz em coortes selecionadas, ampliando as possibilidades terapêuticas (CAMPINS-ROMEY et al., 2025). Ambas as técnicas também enfrentam o desafio da perda de eficácia a longo prazo. Para a DBS, o fenômeno da habituação ou a progressão da doença podem reduzir o benefício ao longo dos anos (KREMER et al., 2021). De forma análoga, uma recente metanálise com metarregressão sugere uma possível diminuição do efeito terapêutico da MRgFUS ao longo do tempo, o que requer investigação adicional em estudos de longo prazo (SHIRAMBA et al., 2025).

A complexidade do manejo do TE é acentuada pela sobreposição entre os sintomas da doença e os efeitos adversos do tratamento. Sinais como disartria, ataxia e instabilidade da marcha, que podem ser induzidos pela estimulação cerebral, também são considerados "sinais brandos" que definem a categoria "TE-plus" (MARTINEZ-NUNEZ et al., 2024). Isso cria um desafio clínico para distinguir a progressão da doença de um efeito colateral da terapia. A própria classificação "TE-plus" permanece controversa, pois um estudo post-mortem detalhado não encontrou diferenças patológicas cerebelares significativas entre casos de TE e TE-plus, questionando a validade biológica desta subdivisão e sugerindo que esses "sinais plus" podem ser parte do espectro da própria doença (GIONCO et al., 2021). Essa indefinição biológica reforça a necessidade de biomarcadores mais robustos para estratificar pacientes e guiar as escolhas terapêuticas.

Finalmente, a lacuna entre a disponibilidade de tratamentos eficazes e sua aplicação no mundo real é evidente. Apesar da eficácia comprovada das terapias cirúrgicas, estudos baseados em dados de seguros de saúde mostram que procedimentos como DBS e MRgFUS são raramente utilizados (<0,5%) na população geral de pacientes com TE (BECKTEPE et al., 2025). Isso sublinha um substancial hiato de tratamento não atendido (OKELBERRY; LYONS; PAHWA, 2024), provavelmente devido a contraindicações, preocupações com a invasividade, acesso limitado ou preferência do paciente. Nesse cenário, o desenvolvimento de terapias digitais não invasivas, como a estimulação transcutânea aferente padronizada (TAPS), representa uma fronteira promissora, oferecendo uma opção segura e eficaz que pode ser adequada para pacientes com tremor mais leve ou que não são candidatos a procedimentos invasivos (OKELBERRY; LYONS; PAHWA, 2024). A integração dessas diversas

modalidades terapêuticas, guiada por uma melhor compreensão da heterogeneidade da doença, será fundamental para otimizar o cuidado individualizado no futuro.

As abordagens não farmacológicas desempenham um papel cada vez mais importante no manejo holístico do TE. A terapia ocupacional e os dispositivos adaptativos podem melhorar significativamente a função e a qualidade de vida, mesmo quando o tremor não é completamente suprimido (Siu et al., 2024). Além disso, o desenvolvimento de tecnologias de neuromodulação periférica, como os estimuladores de punho, representa uma nova fronteira promissora, oferecendo uma opção não invasiva e sob demanda para o controle sintomático (Siu et al., 2024).

Em última análise, o manejo do TE requer uma abordagem personalizada e multidisciplinar. O tratamento deve ser iniciado apenas quando o tremor se torna funcionalmente ou socialmente incapacitante, e a escolha da terapia deve ser uma decisão compartilhada entre o médico e o paciente, ponderando a eficácia, os riscos e o impacto de cada opção na vida do indivíduo (Jaqua et al., 2021).

## 5 CONCLUSÃO E DESAFIOS FUTUROS

O Tremor Essencial é uma condição neurológica complexa, cuja compreensão e manejo têm avançado significativamente. A neuroimagem multimodal é agora essencial para o diagnóstico diferencial, a investigação fisiopatológica e o planejamento de terapias invasivas. O arsenal terapêutico expandiu-se consideravelmente, oferecendo opções que vão desde medicamentos de novas classes até neuromodulação cerebral e periférica. No entanto, desafios substanciais persistem.

O primeiro grande desafio é o desenvolvimento de biomarcadores validados. Embora a neuroimagem tenha revelado padrões de alteração associados ao TE, ainda não existe um biomarcador único e confiável para o diagnóstico definitivo, estratificação de risco ou monitoramento da progressão. A integração de dados de RM estrutural, DTI, fMRI e PET, juntamente com marcadores genéticos e fluidos, é uma via promissora.

O segundo desafio reside na estratificação terapêutica. Com a diversidade de tratamentos disponíveis, a seleção da terapia ideal para cada paciente é crucial. Futuros ensaios clínicos devem não apenas comparar a eficácia entre diferentes modalidades (por exemplo, DBS vs. MRgFUS), mas também identificar preditores de resposta para cada intervenção. Isso permitiria uma medicina personalizada, otimizando os benefícios e minimizando os riscos.

Finalmente, a integração multimodal de dados representa o futuro do manejo do TE. A combinação de informações clínicas detalhadas, dados de sensores vestíveis, achados de neuroimagem avançada e perfis genéticos permitirá a criação de modelos preditivos robustos. Tais modelos poderão guiar decisões clínicas, desde a escolha do primeiro fármaco até a indicação e o planejamento preciso de procedimentos de neuromodulação, com o objetivo final de melhorar de forma duradoura a funcionalidade e a qualidade de vida dos pacientes com Tremor Essencial.

## REFERÊNCIAS

- BECKTEPE, J. S. et al. Epidemiology and treatment patterns of essential tremor: a retrospective cohort analysis in Germany. *Frontiers in Neurology*, v. 16, p. 1580919, 2025.(GRL)
- CAMPINS-ROMEY, M. et al. Safety and efficacy of bilateral staged focused ultrasound thalamotomy in refractory essential tremor. *Brain Communications*, v. 7, n. 3, 1 jan. 2025. Disponível em: <https://academic.oup.com/braincomms/article/7/3/fcaf168/8123806>. Acesso em: 19 set. 2025.
- COSGROVE, G. R. et al. Magnetic resonance imaging–guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: 5-year follow-up results. *Journal of Neurosurgery*, p. 1–6, 1 ago. 2022. Disponível em: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/138/4/article-p1028.xml>. Acesso em: 18 set. 2025. (GRL)
- GIONCO, J. T. et al. Essential Tremor versus “ET-plus”: A Detailed Postmortem Study of Cerebellar Pathology. *Cerebellum*, v. 20, n. 6, p. 904-912, 2021. (GRL)
- HASHIDA, M. et al. Outcomes and Prognostic Factors of Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor at 2-year Follow-up. *Neurologia medico-chirurgica*, v. 64, n. 4, p. 137–146, 15 abr. 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11099165/>. Acesso em 18 set. 2025. (GRL)
- HAUBENBERGER, D.; HALLETT, M. Essential Tremor. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 19, p. 1802–1810, 10 maio 2018. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1707928>. Acesso em: 20 set. 2025. (GRL)
- IANNELLA, G. et al. Deep Brain Stimulation, Transcranial Magnetic Stimulation, and Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound for the Treatment of Essential Tremor: A Systematic Review. *Brain Sciences*, v. 13, n. 4, p. 574, 2023.
- JAQUA, E. E.; SPERLING, S. A.; BOGLE, J. W. Essential Tremor: Diagnosis and Management. *American Family Physician*, v. 104, n. 4, p. 393-398, 2021.
- KIM, J. H.; SHIN, C. W.; SOHN, Y. H. Updates on the Medical Treatment of Essential Tremor. *Journal of Movement Disorders*, v. 16, n. 2, p. 144-154, 2023.
- MADARI, S.; ONDO, W. G. Essential Tremor. *StatPearls*, 2024.
- OKELBERRY, T.; LYONS, K. E.; PAHWA, R. Updates in essential tremor. *Parkinsonism & Related Disorders*, p. 106086–106086, 1 mar. 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353802024000981>. Acesso em: 18 set. 2025. (GRL)
- PIETRACUPA, S. et al. The Contribution of Neuroimaging to the Understanding of Essential Tremor Pathophysiology: a Systematic Review. *The Cerebellum*, v. 21, n. 6, p. 1029-1051, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34657271/>. Acesso em: 18 set. 2025. (GRL)
- SHIRAMBA, A. et al. Efficacy and Safety of Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy in Essential Tremor: A Systematic Review and Metanalysis. *Movement Disorders*, 17 abr. 2025. Disponível em: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.30188>. Acesso em: 18 set. 2025. (GRL)



SIU, P. M.; LUNG, W. Y.; YU, N. Y. Non-pharmacological and non-surgical interventions for essential tremor: a systematic review. *Hong Kong Medical Journal*, v. 30, n. 2, p. 129-138, 2024.

ZESIEWICZ, T. A. et al. Evidence-based guideline update: Treatment of essential tremor: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, v. 77, n. 19, p. 1752–1755, 19 out. 2011 (Reaffirmed by the Guidelines Subcommittee on July 19, 2025). Disponível em: <https://www.aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/492>. Acesso em: 18 set. 2025. (GRL)